

**“Sintesi e commento in italiano a cura della Dott.ssa Baoran Yang”**

## **Chronic Spontaneous Urticaria: The Role and Relevance of Autoreactivity, Autoimmunity, and Autoallergy**

Asero R, Ferrer M, Kocaturk E, Maurer M. Chronic Spontaneous Urticaria: The Role and Relevance of Autoreactivity, Autoimmunity, and Autoallergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(8):2302-2308.  
doi:10.1016/j.jaip.2023.02.022

Articolo originale: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.02.022>

L'orticaria cronica spontanea (CSU) è caratterizzata dalla comparsa, da almeno 6 settimane, di pomfi pruriginosi, angioedema o entrambi. Le cellule centrali di questa patologia sono i mastociti che liberano istamina.

In base alla patogenesi possiamo distinguere due forme principali di orticaria cronica spontanea, quella autoimmune (aiCSU o tipo IIb) e quella autoallergica (aaCSU), quest'ultima considerata la più diffusa.

La prima evidenza di una patogenesi autoimmune è stata la scoperta di anticorpi IgG diretti contro le IgE e la subunità alfa del recettore ad alta affinità delle IgE (FcεRI).

Alcuni studi suggeriscono inoltre che possano esistere anche anticorpi di tipo IgA o IgM anti-FcεRI. Recenti studi di genetica hanno evidenziato 5 loci di rischio che sono sovrapponibili a quelli di altre patologie autoimmuni piuttosto che a quelli associati a patologie atopiche.

La forma autoimmune viene definita di tipo IIb per distinguerla dal tipo IIa in quanto non è presente un meccanismo citotossico o citolitico che induce una lisi complemento indotta ma piuttosto un'attivazione del FcεRI che determina la degranolazione dei mastociti.

Questa forma si associa ad un maggior rischio di lenta o mancata risposta alla terapia con OMALIZUMAB.

Nel recente studio PURIST la CSU di tipo IIb viene definita dalla contemporanea presenza di 3 caratteristiche: un test del siero autologo (ASST) positivo, la presenza di IgG anti-IgE o anti-FcεRI e la reattività di basofili di donatori sani valutata tramite test di attivazione dei basofili (BAT) o "basophil histamine release assay" (BHRA). Sulla base di questi criteri solo al 10% dei pazienti è stata diagnosticata una CSU di tipo IIb; questi pazienti tendono ad avere una patologia più severa, bassi livelli di IgE totali e alti livelli di anticorpi anti-tireoperossidasi (TPO).

L'evidenza di una forma di orticaria a patogenesi autoallergica si basa sulla scoperta di IgE dirette contro antigeni self, le prime ad essere state individuate sono state le IgE anti-TPO, studi successivi hanno mostrato che esistono molti altri autoallergeni. Questa forma si associa a comorbidità atopiche a livelli più alti di IgE totali ed ad una rapida risposta alla terapia con Omalizumab.

La forma autoallergica ed autoimmune possono coesistere nello stesso paziente, con la contemporanea presenza di IgE ed IgG dirette contro gli stessi antigeni/allergeni o contro diversi target: in questo tipo di pazienti la risposta all' Omalizumab tende ad essere più lenta.

Oltre al meccanismo autoallergico ed autoimmune ci possono essere dei meccanismi di attivazione dei mastociti che non coinvolgono il recettore FcεRI ma altri recettori come ad esempio MRGPRX2 e recettori per anafilotossine ed i diversi meccanismi possono coesistere nello stesso paziente.

L'ASST è un test che evidenzia un'autoreattività che non è legata esclusivamente ad una patogenesi autoimmune, infatti presenta una bassa specificità nell'evidenziare la presenza di autoanticorpi funzionali contro IgE o FcεRI. Tutti i sieri che attivano i basofili dovrebbero potenzialmente dare un ASST positivo ma il contrario avviene solo nel 50% dei casi. In uno studio è stato dimostrato che un siero da cui sono state rimosse IgG determina lo stesso risultato di un siero non modificato, a dimostrazione che l'autoreattività potrebbe essere indipendente dalla presenza di anticorpi.

E' stato visto che se il siero viene trattato con eparina il test potrebbe risultare negativo rispetto ad un siero non trattato a dimostrazione che l'autoreattività potrebbe essere legata a mediatori inattivati dall'eparina stessa.

Nella forma autoallergica potrebbero essere effettuati dei test con antigeni self: uno studio dove è stato utilizzato l'estratto di TPO sia per prick test che ID aveva mostrato dei buoni risultati ma attualmente non è applicabile nella pratica clinica.

I test di attivazione dei basofili (di donatori sani) sono i più specifici per la diagnosi di CSU autoimmune; esistono due tipo di test, il BHRA che misura il rilascio di istamina ed il BAT dove l'attivazione viene osservata in citofluorimetria attraverso l'up-regolazione di CD63 e CD203c. La positività del test del siero autologo anche con siero privo di anticorpi anti IgE o anti FcERI e un e con test di attivazione dei basofili negativo potrebbe essere spiegata da differenze nell'espressione di recettori tra mastociti e basofili che rispetto ai mastociti presentano ad esempio pochi recettori MRGPRX2.

La presenza di IgG anti-IgE o anti-FcERI non sempre si associa alla funzionalità degli stessi; uno dei motivi potrebbe essere che l'immunoassay non permette di distinguere tra le sottoclassi di IgG, infatti solo le sottoclassi IgG1 e IgG3 riescono ad attivare la cascata del complemento ed a produrre C5a che coinvolto nei meccanismi patogenetici della CSU.

Il dosaggio delle IgE anti-self è stato effettuato in diversi studi, le prime ad essere state individuate sono state quelle anti-TPO successivamente sono state individuati altri autoallergeni come la perossidasi degli eosinofili, la proteina cationica degli eosinofili, il DNA, la tireoglobulina, il fattore tissutale ed FcERI; in uno studio l' autoallergene maggiormente riconosciuto dai pazienti era l'IL-24.

Attualmente il miglior marker di laboratorio della CSU autoallergica sono le IgE totali, sebbene non siano strettamente correlate alle IgE verso autoallergeni

Nella pratica clinica è difficile effettuare i tre test (ASST, immunoassay IgG anti IgE o anti FcERI, BAT/BHRA) per identificare le CSU autoimmuni; la presenza di elevati valori di IgG anti TPO e bassi livelli di IgE potrebbe si associano alle CSU autoimmuni ed un recente studio ha proposto un valore di cut off di questo rapporto pari a 2.88 come indicatore di patologia.

Diversi studi hanno evidenziato come un basso valore di IgE totali, al di sotto di 20 IU/ml, associato alla diagnosi di tiroidite autoimmune si associa ad ASST e BAT positivi ed ad altri marker di patogenesi autoimmune; il valore predittivo aumenta ulteriormente se ci sono parenti di primo grado che sono affetti da questa patologia e se il paziente è di genere femminile.

Il marker migliore di CSU autoallergica è la presenza di elevati livelli di IgE che si associa in genere ad una rapida risposta alla terapia anti IgE, particolarmente in soggetti atopici. Alcuni studi però dimostrano come anche nei pazienti con bassi valori di IgE totali ci possa essere una buona risposta alla terapia con OMALIZUMAB.